日本核医学会

分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準

I.製造基準

第３版

2014 年 8 月

日本核医学会
分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準　I.製造基準
第 3 版の発行にあたり

この度、本製造基準と同じ内容が、新たに医療機器として承認された合成装置を用いる診療目的の PET 薬剤院内製造にも適用されることになりましたので、対象となる合成装置と注意点を記載し、またそれに合わせて背景を書き直し、さらに本文中の表現にも若干の修正を加えました。

2014 年 8 月
日本核医学会分子イメージング戦略会議委員長
千田　道雄

日本核医学会

分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準　I.製造基準

第 2 版の発行にあたり

本製造基準（いわゆる学会 GMP）は、2011 年秋に初版が発行されて以来 2 年近くになりますが、この間に分子イメージング戦略会議では数多くの PET 施設を調査し、現状に照らして出来ることと出来ないこと、達成可能な事を検討しました。また本製造基準の啓発・教育活動を積極的に実施し、各施設の責任ある方々へ製造基準の重要性についてご理解を賜って参りました。また、厚生労働省や医薬品医療機器総合機構との意見交換も頻回に実施し、それら経験を踏まえ、この度、本製造基準の第 2 版を発行する運びとなりました。

この第 2 版では、特に PET 施設の衛生管理区域についての設定や、運用の方法を「補足事項」に収載し、無菌 PET 薬剤を製造するために必要な衛生管理を明確化致しました。ねらいは、現存 PET 施設が工夫することで達成可能な、無菌 PET 薬剤を製造するために最低限満たすべき基準を示すことにあります。もちろん、この基準より厳しく管理していただくことは、差し支えありません。治験等ではより厳しい衛生管理を求められる可能性があることも、あらかじめご理解頂きたいと思います。

また、初版で数多く見られました誤字脱字、語句の不統一性を極力訂正し、記載もよりわかりやすいものにしておりますので、改めてご一読頂き、活用していただきたいと思います。

新しい製造基準により、PET 薬剤製造の品質がより一層向上することを期待致します。

2013 年 8 月

日本核医学会分子イメージング戦略会議委員長

千田　道雄

本製造基準を医療機器として承認された PET 薬剤合成装置を用いる
診療用 PET 薬剤の院内製造に適用する場合

対象となる合成装置と PET 薬剤
NEPTIS plug-01 (florbetapir(^{18}F)注射液) (2014 年 7 月)

注意点

近年新規 PET 診断薬の臨床開発が活発化し､国内でも PET 診断薬の治験が実施され、１つの PET 薬剤合成装置が 2014 年 7 月に医療機器として薬事承認された。今後は医療機関が本装置を設置して PET 薬剤を院内製造し、診療に用いることになる。「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準 I.製造基準」は、本来臨床研究に用いる院内製造 PET 薬剤の信頼性向上を意図したものであるが、診療目的の PET 薬剤の院内製造にも、当然適用できるものである。とくに診療においては（臨床研究でももちろんのこと)、「無菌性の担保」と「品質試験結果の信頼性」が重要であるが（注)、いずれもこの「I.製造基準」に準拠すれば、十分な信頼性が得られる。そこで、新たな合成装置が承認されたこの機会に、医療機器として承認された PET 薬剤合成装置を用いる診療用の PET 薬剤の院内製造にも、この「I.製造基準」を適用できるようにし、対象となる合成装置を上の枠内に明記した。「I.製造基準」の内容は、診療も臨床研究も同じであるが、これに基づいて行われる「診療用 PET 薬剤製造施設認証」では、「無菌性の担保」と「品質試験結果の信頼性」に重点が置かれる。

なお、FDG 合成装置など、従来から使用されている承認 PET 薬剤合成装置を用いる診療用の PET 薬剤の院内製造には、本基準は適用されないが、信頼性向上のために医療機関の判断で本基準を適用することを妨げるものではない。

（注)「無菌性」は、PET 薬剤が無菌試験の結果が出る前に投与されることから、最近欧米でも特に重視されている。また、「品質試験」は、同じ名称の PET 薬剤はどの PET 施設で製造されても同じでなければ普遍的な PET 検査にならないが、そのためには品質試験の結果（たとえば放射化学的純度）の信頼性が確保されなければならず、品質試験に用いる機器が施設で異なるため注意を要する。

Ⅰ.製造基準

背景

わが国では、FDG 等保険診療に用いられる PET 薬剤の院内製造にあたっては、医療機器として承認された合成装置を用いることにより、薬剤の品質の確保が図られている。この仕組みは本邦独自のもので、合成装置は院内製造のプロセスの一部に過ぎないが、これにより非常に多くの医療機関において PET 検査の導入が可能となり、PET 診療の普及に大きく貢献したことは言うまでもない。

一方米国では合成装置を FDA 承認の対象とせず、診療に用いる PET 薬剤は、薬剤製造施設ごと・PET 薬剤ごとに製造プロセスの全体を管理し品質を保証するという考え方により、cGMP for PET drug が制定されている。この仕組みにおいては、いわゆる GMP の考え方に基づいて、それぞれの PET 薬剤製造施設が個々の薬剤の品質を保証する主体と位置づけられている。

わが国では、院内製造され院内使用される PET 薬剤は薬事法（「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」と改名予定）における医薬品としての承認の対象にならないため、外国のように規制当局が個々の PET 施設における PET 薬剤の院内製造を直接承認し監督するという方式は薬事法に合わず、現実的にも実施が困難である。一方で、歴史的経緯により、わが国の大部分の PET 施設での PET 薬剤の院内製造は、上記 cGMP for PET drug やわが国の改正治験薬 GMP（2008）に適合していないという現状があり、わが国で PET 診断薬の治験が円滑に進まずグローバル治験にも乗り遅れる原因のひとつとなっている。本来 PET 薬剤の院内製造は医師と医療機関の責任で行われるものなので、規制当局よりもむしろアカデミアの積極的関与によって品質の確保を図ることが妥当である。

日本核医学会では、欧米とのハーモナイゼーション、治験や研究のグローバル化、新たな臨床研究指針の制定等、個々の PET 施設における説明責任の重要性がますます高まる中で、常に一定の品質を保証できる信頼性の高い PET 薬剤の製造を実現させ、新しい PET 薬剤の臨床展開を促進するため、PET 薬剤製造基準を制定した。

本製造基準が対象とするものは、PET 薬剤の院内製造に関するものとし、この基準に基づいて製造プロセス全体の品質保証を図り、臨床研究から先進医療の枠組みや欧米とのハーモナイゼーションに関わる治験等への移行もスムーズに行われることを期待している。そのために本基準は、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）（薬食発第 0709002）」を初めとしたいわゆる GMP 関係規則等に基づき（注）、製剤の品質に関わる全ての管理・品質保証を各 PET 薬剤製造施設が独自に行うよう求めている。また、学会の指定機関が事前及び定期的に監査を行って検証し、さらに学会の名前で認証することにより、各製造施設に対して先進医療や治験に対応可能な品質保証

体制の構築を促すことを意図している。

さらに、新たな合成装置が医療機器として承認された後に、承認合成装置を用いて診療目的で PET 薬剤を院内製造する場合も、本製造基準を用いることによって、承認申請に至るデータが収集された臨床試験と同等の高い信頼性が担保された PET 薬剤を用いることができるので、診療データの信頼性が向上すると期待される。

医療機器として承認された合成装置を用いる FDG の院内製造は、歴史的経緯をふまえて、当面は「院内製造された FDG を用いた PET 検査を行うためのガイドライン（第 2 版）」（2005 年）に基づくものとする。しかしながら、本製造基準は承認合成装置を用いる診療目的の FDG の院内製造にも適用できるものであり、より高度な信頼性確保の観点から、個々の PET 薬剤製造施設の判断において本製造基準へ移行することを妨げるものではない。

（注）本製造基準の求める品質保証レベルの設定、及び、治験薬 GMP、医薬品 GMP 省令及び FDA ガイダンスと本基準の位置づけ

本製造基準の求める品質保証レベルは、本製造基準制定の基盤となった社団法人日本アイソトープ協会医学・薬学部会、ポジトロン核医学利用専門委員会の報告（「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準」の今後のあり方について（RADIOISOTOPES, Vol.59, No.9, 2010））に基づき、治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）（薬食発第 0709002）のレベルとする。本基準は、治験薬 GMP、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成十六年十二月二十四日厚生労働省令第百七十九号、医薬品 GMP 省令）、施行規則（薬食監麻第 0330001 号）及び米国 FDA のガイダンス、PET Drugs- Current Good Manufacturing Practice (CGMP)を参考とし、病院等施設内で製造され同施設で患者に投与される PET 薬剤（以下「PET 薬剤」という。）の製造管理法に関して日本核医学会が定めたものである。本基準では、治験薬 GMP 及び医薬品 GMP 省令の規定のうち、PET 薬剤製造に関わる条項に関して、「治験薬」（治験薬 GMP）、「医薬品」（医薬品 GMP 省令）を「PET 薬剤」に読み替えるとともに太字で引用し、それら規定の遵守のために必要な作業指針を、施行規則や米国 FDA ガイダンス等を参考に、＜考え方＞としてまとめた。また、基準の運用方法を記した文書として「（補足事項） PET 薬剤を本基準で製造する際の留意点」と「別紙 1、2、3」を、基準の最後に添付した。これらの文書は、各種 GMP 関連ガイダンスや日本薬局方の改訂が生じた場合、及び、PET 薬剤院内製造特有の事情に合わせて適切に改訂する。

1.定義

1.1 この基準で「PET薬剤」とは、病院内のPET薬剤製造施設で製造され、原則としてその病院内で使用されるポジトロン放出核種標識放射性薬剤をいう。投与可能な完成品を指す。

1.2 この基準で「バッチ」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造されたPET薬剤をいう。

1.3 この基準で「サブバッチ」とは、一の製造期間内に、連続して同一の製造機器、製造工程を用いて製造された、均質性を有するPET薬剤のバッチ群をいう。

1.4 この基準で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造されたPET薬剤、原材料、容器及び自家調製品等をいう。

1.5 この基準で「バリデーション」とは、PET薬剤製造施設の製造設備並びに手順、工程その他のPET薬剤の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。通常、製造方法や試験方法が確立し、再現性も考慮した繰り返しが必要な場合に行う。

1.6 この基準で「ベリフィケーション」とは、当該PET薬剤に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認し、これを文書とすることをいう。通常、限定された状況、限定されたバッチに対して、その妥当性や適切性の評価確認のために行う。

1.7 この基準で「クオリフィケーション」とは、構造設備（例えば、設備・装置・機器・ユーティリティ等）について、計画・仕様・設計どおり適格であることを評価確認し、これを文書とすることをいう。

1.8 この基準で「出荷」とは、PET薬剤を製造施設から使用する場所へ発送することをいう。

＜考え方＞1.2～1.4　「バッチ」と「ロット」の違い、「資材」について

本基準では、「バッチ」はPET薬剤を製造する一連のプロセスの単位であり、1バッチとは1回の製造に対応する。「ロット」とは、バッチごともしくは複数のサブバッチにより製造された均質なPET薬剤のことである。

本基準でいう「資材」とはPET薬剤の容器、被包及び表示物をいう。

2. PET薬剤製造部門及びPET薬剤品質部門

2.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤製造施設ごとに、PET薬剤の製造管理に係る部門（以下単に「製造部門」という。）及びPET薬剤の品質管理に係る部門（以下単に「品質部門」という。）をおかなければならない。

2.2 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。

＜考え方＞2.　PET薬剤製造施設の組織及び製造部門、品質部門の設置について

PET薬剤製造施設は、PET薬剤製造部門及びPET薬剤品質部門を設置し、文書により、PET薬剤製造施設の体制（組織図）と各責任者及び職員の業務分掌（責任範囲並びに義務）を規定し、職員を任命する（個々のPET薬剤製造施設で製造管理総則を作成し規定する）。品質部門は、試験検査を担当すると同時に、製

造全体を監督する品質保証担当を配置する必要がある。
少人数で運営されるPET薬剤製造施設においても、製造及び品質管理が適切な時に定められた方法で確実に実施されることを担保しなければならない。各作業は実施職員とは別に作業確認を行うものが作業のチェックを行う必要がある。1名の職員に製造及び品質管理を兼務させているPET薬剤製造施設では、該当する職員自身が作業をチェックし、更に再チェックしなければならない。

＜考え方＞2. PET薬剤の品質保証について

PET薬剤製造施設は、以下の任務を実行する責任と権限を有する品質保証機能を持たねばならない。品質保証機能は品質部門が担ってもよい。

(1) PET 薬剤に定められた同一性、放射能、品質及び純度を維持していることを保証するための製造作業の監督
  ・ 原材料、資材が規格に適合していることを確認し保証する。
  ・ PET 薬剤の製造記録及び試験検査記録が正確かつ完全に記載され、記録が正当であることを承認し、出荷判定を行う。
  ・ 「PET 薬剤に関する文書」、製造指図書、規格の承認、手順、方法、プロセスの確認とそれらの変更承認。
(2) 逸脱、品質情報の取り扱い等に関する判断や回収等の判断等
(3) 教育訓練の確認
(4) PET 薬剤製造施設の製造基準等を遵守しているかどうかを、手順を定めて定期的に自己点検を行う
(5) その他 PET 薬剤の品質に関わる全ての書類の確認

3. PET薬剤の出荷の管理

3.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤の品目ごとに、品質部門のあらかじめ指定した者に、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価させ、PET薬剤の製造施設からの出荷の可否を決定させなければならない。

3.2 PET薬剤の出荷の可否を決定する品質部門のあらかじめ指定した者は、当該PET薬剤を使用した研究、検査等及びPET薬剤の製造管理及び品質管理について十分な教育訓練を受け、知識経験を有する者でなければならない。

＜考え方＞3. 出荷の管理

出荷とは、できあがったPET薬剤を製造する部署から臨床使用する部署（または製造を依頼した組織）へ引き渡すことをいい、実際にはPET薬剤製造エリアから持ち出すことに相当する。必ずしも院外供給するとは限らない（現に、本基準は原則として院内使用を対象としている）。出荷は、製造及び試験検査について十分に理解し、全ての原材料、資材（容器等）の品質や、作業手順、規格、方法、プロセス等、製造記録及び試験検査記録を承認している出荷可否決定者が判断する。出荷可否決定者は出荷可否決定の際、品質試験検査結果の判定、製造記録、空中浮遊微粒子検査記録等の製造管理記録を監査し、出荷の可否を決定する。また、出荷可否決定者によって出荷が承認されるまで、薬剤が出荷されないことを保証する手順を定めなければならない。出荷によって品質に悪影響を及ぼさない出荷方法を規定し、その手順書に従って出荷する。またPET薬剤の出荷記録を保管しなければならない。

4. PET薬剤に関する文書

4.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤の品目ごとに、成分、分量、規格及び試験方法、製造手順、その他必要な事項について記載したPET薬剤に関する文書を作成し、品質部門の承認を受けるとともに、

これを保管しなければならない。

4.2　4.1 に規定するPET薬剤に関する文書は、当該PET薬剤の開発の進捗や新たに得られた知見等を踏まえ、適時適切に改訂されなければならない。

＜考え方＞4.1　PET薬剤に関する文書

いわゆる製品標準書と呼ばれるものであり、その時点でのPET薬剤の規格、試験方法、製造方法、手順等、PET薬剤の製造に必要な情報を記載する。施行規則7(4)では、以下の内容を含むことを求めている。

PET薬剤に関する文書
ア．当該PET薬剤の一般的名称
イ．製造販売承認年月日及び製造販売承認番号（該当する場合のみ）
ウ．成分及び分量（成分が不明なものにあってはその本質）
エ．PET薬剤等の規格及び試験検査の方法
オ．容器の規格及び試験検査の方法
カ．表示材料及び包装材料の規格
キ．製造方法及び製造手順（工程検査を含む）
ク．標準的仕込量及びその根拠（必要な場合）
ケ．PET薬剤の保管条件及び使用期限
（施行規則7(4)から記載すべき内容を抜粋）

それらの項目に加えて、
- 製造指図書、製造方法の標準操作手順書、その他指図書、記録書
- 原材料、資材及びPET薬剤の規格と（受入）試験方法、その試験検査に関する手順書や記録書のひな型、自家調製の必要な原材料に関してはその方法や手順と調製記録書

等、PET薬剤に特有の原材料、試験法や製造法に関する情報を記載し、この文書をPET薬剤製造のリファレンスとなるよう作成し、活用する。

5. 手順書等

5.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤製造施設ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載したPET薬剤の衛生管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

5.2 PET薬剤製造施設は、PET薬剤製造施設ごとに、PET薬剤等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載したPET薬剤の製造管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

5.3 PET薬剤製造施設は、PET薬剤製造施設ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載したPET薬剤の品質管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

5.4 PET薬剤製造施設は、5.1 から5.3 に定めるもののほか、PET薬剤の製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順に関する文書（以下「手順書」という。）をPET薬剤製造施設ごとに作成し、これを保管しなければならない。

5.4.1 PET薬剤製造施設からの出荷の管理に関する手順

5.4.2 バリデーション及びベリフィケーションに関する手順

5.4.3 変更の管理に関する手順

5.4.4 逸脱の管理に関する手順

5.4.5 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順

5.4.6 回収処理に関する手順

5.4.7 自己点検に関する手順

5.4.8 教育訓練に関する手順

5.4.9 文書及び記録の管理に関する手順

5.4.10 その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

5.5 PET薬剤製造施設は、PET薬剤に関する文書、PET薬剤の衛生管理の手順に関する文書、PET薬剤の製造管理の手順に関する文書、PET薬剤の品質管理の手順に関する文書及び手順書(以下「手順書等」と総称する。)をPET薬剤製造施設に備え付けなければならない。

＜考え方＞5. 手順書等

5.1～5.3はそれぞれ、衛生管理、製造管理そして品質管理の基準の作成を求めたものである。

・ 5.1 衛生管理の基準には以下のものを含むこと

ア. 構造設備の衛生管理に関する次の事項

(1) 清浄を確保すべき構造設備に関する事項
（製造に関わる全ての場所を清浄区域、一般区域及び無菌操作区域等に指定する。）

(2) 構造設備の清浄の間隔に関する事項

(3) 構造設備の清浄作業の手順に関する事項
（(2)、(3)に関して、上記区域について、日常的に清掃する場所、定期的に清掃する場所、それぞれの方法を規定する。）

(4) 構造設備の清浄の確認に関する事項
（塵埃、微生物の測定について、頻度、方法等を規定する。部屋の広さやクラスによって適切な個所をモニタリングする。）

(5) その他構造設備の衛生管理に必要な事項
（場所ごとに、入室時に必要な注意事項（例えば消毒用エタノール噴霧等）や、消毒剤、清浄剤の管理方法等を規定する。）

イ. 職員の衛生管理に関する次の事項

(1) 職員の更衣等に関する事項
（使用する無塵衣、マスク、手袋等の品番、取替え頻度等を規定する。）

(2) 職員の健康状態の把握に関する事項
（特に、健康状態の悪い職員に関して、作業の可否の判断基準等をあらかじめ規定しておく。）

(3) 手洗い方法に関する事項

(4) その他職員の衛生管理に必要な事項

ウ. その他衛生管理に必要な事項

（施行規則8(4)に一部説明を追加）

・ 5.2 製造管理の基準には以下のものを含むこと

ア. PET薬剤等及び資材の製造、保管及び出納に関する事項

PET薬剤に限らず、原材料や資材（容器）に関して受入、保管、出庫の管理方法を規定する。

原材料の受入規格や試験方法を規定しておくことが必要であるが（「PET薬剤に関する文書」内にまとめてもよい）、検体の採取及び試験は品質部門に実施を依頼する。その手順も規定する。

イ. 構造設備の点検整備及び計器の校正に関する事項

構造設備はその導入時に必要な適格性評価（クオリフィケーション）を行い設置する。その際の設備の性能（仕様）が使用時にも維持されることが必要である。そのために、設備ごとにその使用方法（標準操作手順書）や保守点検の方法等を規定し、使用、点検及び保守を記録する。製造業者が規定する校正や保守点検のタイミングがあれば、それに倣ってもよい。下記(1)～(3)の書類を作成し、構造設備及び機器ごとに目的に合った維持管理を行う。また「別紙2」にPET薬剤製造に共通する機器設備に

関する注意事項を記す。
(1)　施設、設備、装置、機器のリスト
(2)　施設、設備、装置、機器の標準操作手順書、校正及びメンテナンスの方法と詳細な手順、頻度
(3)　災害や停電時の対策、警報作動時の対応等

ウ．事故発生時の注意に関する事項
イ. に示した設備の使用方法を規定した標準操作手順書に、事故発生時の注意事項を記載しておく。

エ．作業環境の管理に関する事項
清浄区分の管理等に関しては、衛生管理の基準に記載していれば、本項で作成しなくてもよい。

オ．工程管理のために必要な管理値に関する事項
PET薬剤製造の場合、特にサイクロトロン照射時間や強度、母体化合物である原材料等の秤量等があげられる。それらの許容範囲等について「PET薬剤に関する文書」に記載してもよい。

カ．製造用水の管理に関する事項
製造に供する水は日本薬局方注射用水を用いる等、品質に十分注意すること。原材料として管理する。

キ．製造施設または製造区域への立入り制限に関する事項
製造施設または設定した製造区域への立ち入りは、資格（受講している教育訓練内容）によって規定されるべきである。製造施設への入退室の条件や入退室方法、入室許可等の規則（入退室許可申請等）を作成し管理する。

ク．職員の作業管理に関する事項
職員の作業管理に関しては、PET薬剤製造組織による管理、通常の労務管理、教育訓練、品質保全、労働安全衛生事項及び製造作業事項（朝礼等）がある。施設ごとに規定する。

ケ．その他製造管理に必要な事項
（施行規則8(7)に説明を追加）

・ 5.3 品質の管理の基準には以下のものを含むこと

ア．PET薬剤等及び資材の試験検査についての検体の採取等に関する事項（採取場所の指定を含む）
試験検査の検体の採取は品質部門が担当する。PET薬剤、原材料や資材の検体採取法をそれぞれ手順書に規定する。無菌的に採取する必要がある場合は無菌操作区域（安全キャビネットやクリーンベンチ）内で、資格を有する者が採取する。

イ．採取した検体の試験検査に関する事項
PET薬剤や重要な原料等は、それぞれ試験検査法の詳細を記載した標準操作手順書を作成する（「PET薬剤に関する文書」にまとめてもよい）。資材や材料、一部の原料では、外観及び製造業者等が示した品質検査証明書（Certificate of Analysis）の目視確認のみを受入試験として実施してもよい場合がある。

ウ．試験検査結果の判定等に関する事項
試験結果の判定の手順を規定する。PET薬剤、原材料、資材は最終的に品質部門（品質保証機能）によって承認される必要がある。

エ．PET薬剤の参考品の保管に関する事項
PET薬剤の参考品は1か月以上保管すること。その保管方法をあらかじめ規定しておく。

オ．試験検査に関する設備及び機器の点検整備、計器の校正等に関する事項
PET薬剤製造施設は、以下の項目に書かれている試験検査設備及び機器の維持管理の手順書を作成し、それに従わなければならない。試験検査設備及び機器の維持管理の目的はその機能の維持であり、適格性評価結果の維持である。そのために、設備ごとにその使用方法（標準操作手順書）やメンテナンスの方法等を規定し、使用、点検及びメンテナンスを記録する。製造業者が規定する校正やメンテナンスのタイミングがあれば、それに倣ってもよい。
(1)　試験検査設備及び機器のリスト
(2)　試験検査設備及び機器の校正及び保守点検方法と詳細な手順、頻度
(3)　災害や停電時の対策、警報作動時の対応等

カ．製造部門から報告された製造管理結果の確認に関する事項
製造部門より報告された製造記録や、資材、原材料の受入保管管理等の記録をもとに、製造管理結果の確認を行う（品質部門の品質保証機能）。

キ．経時変化試験を実施する場合の方法に関する事項
安定性試験の項参照。

ク．試験検査に用いられる標準品、標準液、及び試薬、試液等の品質確保に関する事項

試験検査に用いられる標準品、原材料、資材等は、表等にまとめ、その中に、品名、メーカー、規格、保存方法、使用期限等を記載する。標準品は製造に供する原材料と同様に、受入、出納管理を行う。自家調製による標準液や試液等は、標準操作手順書により製法を規定し、製造記録を残す（「別紙3」参照）。

ケ．再試験検査を必要とする場合の取扱いに関する事項

PET薬剤の試験検査によりある項目において規格不適合となった場合、追試験や再試験を行い試験検査に合格すれば出荷可能となる場合があるが、その場合はあらかじめ、追試験や再試験の適用基準や手順、試験検体に関して、追試験や再試験結果の判断の方法等を手順書等に規定しておく必要がある。また、最初のPET薬剤の試験検査で規格不適合の結果が得られた原因の調査や再発防止策について記録する（施行規則8(10)に説明を追加）。

6. PET薬剤の製造管理

6.1 PET薬剤製造施設は、製造部門に、手順書等に基づき次に掲げるPET薬剤の製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

6.1.1 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載したPET薬剤の製造指図を示した文書を作成し、これを保管すること。

6.1.2 PET薬剤の製造指図を示した文書に基づきPET薬剤を製造すること。

6.1.3 PET薬剤の製造に関する記録をロットごとに作成し、これを保管すること。

6.1.4 PET薬剤の表示及び包装についてロットごとにそれが適正である旨を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.5 原料及びPET薬剤についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.6 構造設備の清浄を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.7 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.8 構造設備のバリデーションまたはクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.9 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.10 PET薬剤製造施設の構造設備のうち、一定の環境維持が必要な場合には、適切なモニタリングを行い、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.11 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録によりPET薬剤の製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告すること。

6.1.12 その他必要な業務

6.2 PET薬剤製造施設は、製造部門に交差汚染の防止等の必要事項に係る措置を適切に講じさせること。

＜考え方＞6.1.1 製造指図書

製造指図書は、どのようにして薬剤を製造するかを記述した基本文書である。各バッチをどのようにして製造するか記述した製造記録書のテンプレートとしても利用可能である。製造指図書及びその変更は、品質部門（品質保証機能）により実施前に承認されていなければならない。

製造指図書は、論理的に、順序立てて具体的な指示を示しているものでなければならず、加速器の操作、放射性同位元素の標識反応、精製ステップ、及び製剤の調製等全ての製造に関わる項目について網羅されるべきである。全体の製造工程はあらかじめ確立されており、製造指図書に全て記述されている必要がある（手順書番号の引用も可能である）。また、製造されたPET薬剤が品質規格に適合するために重要な工程の条件やパラメータ（工程管理項目）も記載されていなければならない。その他、製造指図書は、原則として以下の項目を含んでいなければならない。

(1) 指図者、指図年月日
(2) PET薬剤の名称及びロット番号（製造番号）
(3) バッチごとの、製剤の単位重量（単位容量）あたりの放射能(MBq/mL)、主成分及び添加剤の名称（記載が必要な場合）
(4) 原料の名称及び配合量、主成分、資材及び材料のリスト
(5) 理論収量(記載が必要な場合)
(6) PET薬剤の製造、管理、機器及び試験に対する完全な指図が記載されていること
(7) PET薬剤容器及び梱包資材の記載（ラベルや梱包資材の見本あるいは写しを含む）

PET薬剤、例えばF-18-FDGの合成では、乾燥、有機溶媒への暴露、加熱、pH調整、精製媒体への通過、及び滅菌ろ過等の多数の工程等を含む。これら全てのステップが規定された条件で完遂されたことを職員と品質部門（品質保証機能）が確認できるように、全ての工程内ステップの記述とその管理がなされていること。さらに、送液等による液体あるいは気体の移動も必要に応じて確認項目として管理すべきである。

1バッチのPET薬剤とは、均一な性状及び品質をもって製造され、あらかじめ決められた薬剤の量のことである。F-18-FDGの場合では、1バッチは通常、一回の合成及び精製作業で製造されたPET薬剤からなる。N-13-アンモニアやO-15-水の場合では、バッチは通常均一な性状及び品質を持った多数のサブバッチからなり、これらは一連のマルチ照射に引き続く同一の合成及び精製作業によって同じ調製手順に従って製造される。

＜考え方＞6.1.3 製造記録書

個々のバッチごとに、製造及び工程管理における試験結果を記載した製造記録書を作成しなければならない。製造記録書は製造指図書の記載事項が正確に反映され、紙、もしくは改ざん不可能な形態の電子署名が可能な電子ファイルの形態でなければならない。製造記録は、全工程の管理が実行されたこと、各工程時間が規格内であったこと、加熱処理が規定された温度内であったこと、原料が反応容器中に適切に移送されたこと等を記載するチェックリストであることが必要である。製造記録作成によって、職員がPET薬剤の製造に使用する全ての原材料、資材、及び機器に関する情報を記載、確認でき、事後のトレーサビリティーを確立するのにも役立つものである。

製造記録に特有の情報は以下の項目を含む。

(1) PET薬剤の名称、ロット番号または製造番号（サブバッチにも必要）
(2) 作業年月日、あれば製造工程名
(3) 原材料の名称、ロット番号または製造番号、使用量（配合量）及び使用期限
(4) 資材の名称、管理番号及び使用量(PET薬剤の容器及びシールド容器に対するラベルを含む)
(5) 各製造工程においての理論収量に対する収率（記載が必要な場合）
(6) 工程管理項目の試験検査の結果及びその結果が不適であった場合において取られた措置(記載が必要な場合)
(7) 製造指図書に則り作業を行った旨の実施者の確認印（サイン）、並びにそれらを確認した確認者の確認印（サイン）
(8) その他作業時にとられた措置
(9) 記録者名及び記録年月日

（施行規則10(8)を一部改編）

製造中に生じた作業の逸脱、工程管理項目の試験検査結果等の不適合とその調査結果（逸脱報告書とその調査報告書を含む）も、製造記録書に添付して保管することが望ましい。

記入事項を訂正する際は、日付及び署名またはイニシャル、訂正理由を添え書きし、訂正前の記入事項も確認できるようにする。電子記録を訂正する場合は、電子署名システムを用いて記録し、文書化する際に

変更内容を点検できるようにしなければならない。また、変更を文書化する際に行われる照査の履歴を残さなければならない。

各バッチの製造記録は、最終出庫の前に照査され承認されなければならない。照査者並びに承認者は、署名またはイニシャル及び日付を記載すること。

＜考え方＞6.1.4 表示及び包装の管理

(1) 表示の規格及び包装が規格に適合していることを確認する。必要事項が記載されている表示ラベルを購入する場合は、受入時にそのラベルが適正であるかどうかを確認し、受入記録書に記載する。
(2) ラベルの作製、容器へのラベル貼付及び包装作業が必要な場合、自家調製記録を作成し、長期（例えば１ヶ月以上）に保管する場合、受入記録書もしくは出納管理帳簿に記載する。出納管理の方法は6.1.5参照。
(3) 各ラベルに記述している全ての情報は、各製造記録に含まれていること。ラベルの見本を製造指図書に貼り付ける。

PET薬剤の容器には、保管、出荷、及び使用中のエラー防止のため、読みやすく、かつ確認のために十分な情報を記したラベルを貼付する。ラベルは、コンピュータ印字でも手書きでも問題ない。PET薬剤の容器及びシールド容器に貼られたラベルと同一のラベルを、製造記録中に貼付すること。正確なラベルが容器及びシールドに貼られていることを確認するため、最終チェックを実施すること。

＜考え方＞6.1.5 原材料、PET薬剤及び資材（PET薬剤の容器）の管理

PET薬剤製造施設は、原材料、PET薬剤及びPET薬剤の容器を管理するために以下の項目を含む手順書（製造管理の基準に記載）を作成し、それに従わなければならない。

(1) 原材料及びPET薬剤容器の受入、保管及び出庫

原材料に関してはロットごと、及びPET薬剤容器に関しては管理単位ごとに受入試験を実施する。それぞれの試験の検体サンプリング及び受入試験は品質部門が行う。原材料及びPET薬剤容器によっては、納入業者が提出する分析証明書中の分析結果と外観検査を持って受入試験とすることが可能な場合もある（原材料ごとの注意点を「別紙1」にまとめた）。原材料及び資材の受入、保管及び出庫に関して、以下の点に注意すること。

- 受領日、受入数量、納入業者名、ロット番号、使用期限、受入試験結果等の情報を記録するための原材料及びPET薬剤容器の受入記録書を準備する。
- 承認された原材料及びPET薬剤容器には、品名、ロット番号、保管条件、使用期限、承認者名を書いた承認ラベル（適合ラベル）を貼付する。
- 原材料及びPET薬剤容器は、適切な保管条件下、指定した区画で保管する。
- あるロットが不適合とされたときは、不適合のラベルを貼り、区分し、適切に返品もしくは廃棄するとともに、これらの結果を記録する。
- 出納管理、出庫管理のための記録書を準備する。入庫数量、出庫日、出庫者、出庫数量等を記載する。

原材料及びPET薬剤容器は業者の推奨する条件下（温度及び湿度等）で保管されなければならない。湿度に敏感な原材料は、管理された気密容器中の除湿装置内に保管する。全ての原材料及びPET薬剤容器に対しては使用期限を定めなければならない。特段の理由がない限り、業者が設定した使用期限を使用することができる。

(2) 原材料及びPET薬剤容器の適合表示と不適合品の隔離

品質部門（品質保証機能）は、あるロットの原材料及びPET薬剤容器が全ての受入基準に適合していることを確認したとき、原材料及びPET薬剤容器に適合のラベルを貼付する。適合品は、劣化あるいは汚染を防ぐ方法で取り扱い、保管されなければならない。不適合品は、その使用を防ぐため、直ちに排除され、識別され、そして適切に廃棄する前にこれらを隔離しなければならない。

(3) 記録

PET薬剤製造施設で受け取る原材料及びPET薬剤容器の各ロットに対して、試験成績を含めて、全ての記録は保管されなければならない。

(4) PET薬剤の保管及び出荷

PET薬剤に関してはロットごとに試験検査を行う。PET薬剤は試験検査前保管場所、試験検査後保管場所を定め、試験検査前、試験検査適合、試験検査不適合を示すラベルを貼付し保管する。

保管時にはPET薬剤容器もしくは遮蔽容器に、品名、ロット番号、保管条件、使用期限、承認者名を書いた承認ラベル（適合ラベル）を貼付する。

＜考え方＞6.1.6 構造設備の清浄

PET薬剤製造施設の各製造区域及び設備は適切に清浄され定期的にモニタリングを行う等、十分に管理する必要があり、その管理結果として日常清掃、定期清掃及びモニタリングの結果の記録を作成する。なお、鉛遮蔽容器は、薬剤の鉛汚染を防ぐため適切にカバーを施されていなければならない。

＜考え方＞6.1.7 職員の衛生管理

職員の作業時の服装や健康状態は、PET薬剤の品質のみならず、製造や品質試験等の実施にも影響を及ぼす可能性がある。職員の衛生管理に関する規則、例えば施設への入退室方法、服装基準等を、衛生管理の基準として記載し、記録する。

＜考え方＞6.1.8 構造設備のバリデーション及びクオリフィケーション

構造設備、機器設備等の設置時には、目的に対する適格性を確認し、その記録を保管する。

(1) 設計時適格性評価（Design Qualification：DQ）：設備、装置またはシステムが目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること。PET薬剤製造の場合、商品化されている合成装置を導入することが多いが､その場合でも製剤の規格(想定規格)を満たすために必要な仕様について、十分に吟味し、導入する装置がそれに見合ったものであることを文書化すること。

(2) 設備据付時適格性評価（Installation Qualification：IQ）:据付けまたは改良した装置またはシステムが、承認を受けた設計及び製造業者の要求と整合することを確認し文書化すること。据付け後の外観、ライン、ダクト等の接続、各計器やポンプ等の規格、取扱説明書等を確認し、記録すること。評価すべき項目は、製造業者の出荷試験等が参考となる。またIQ及びOQを設備機器業者に委託することも可能であるが、その場合、評価項目に関してあらかじめ十分に相談し、必要な項目の抜け落ちが無いよう実施すること。

(3) 運転時適格性評価（Operational Qualification：OQ）:据付けまたは改良した装置またはシステムが予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し文書化すること。PET薬剤製造装置においては、通常の製造運転時に行われるような項目、例えばリークテストや計器類の検査、圧縮空気やガスの送達の時間と量の検査等もOQ項目であるが、それ以外に、通常運転時にテストしない項目（例えばラインやジョイント等の加圧テスト等）に関しても、必要に応じて確認すること。

(4) 性能適格性評価（Performance Qualification：PQ）:設備及びそれに付随する補助装置及びシステムが、承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性良く機能できることを確認し文書化すること。PET薬剤製造装置においては、目的とする薬剤が規格通りに製造できることを連続する3ロットにより確認することでPQとすることができる。PQの実施頻度、方法、記録法は、製造管理の基準に規定する。

＜考え方＞6.1.9 構造設備の管理

PET薬剤製造施設は、構造設備及び機器の使用及び維持管理を行うに当たり、施設、設備、装置、機器の使用記録、校正及び保守・点検を記録し保管する。点検には、日常点検及び定期点検があり、定期点検ではより詳細な点検を行う。

＜考え方＞6.1.10 清浄管理区域と無菌操作区域の管理

清浄管理区域と無菌操作区域の環境モニタリングは定められた方法で、作業ごとに行う。また、定期的に詳細なモニタリングを実施する。その方法や場所を衛生管理の基準書に記載し、適切に実施したことを記録する。無菌操作区域内の微生物測定は、拭き取りあるいは寒天培地を密着させることにより実施し、空気に対しては落下菌測定あるいはエアサンプラーによる空中浮遊菌測定の方法を用いる。

無菌操作区域に関して、「補足事項」を参照すること。

＜考え方＞6.1.11 PET薬剤の製造管理の品質部門への報告

PET薬剤の製造記録、原材料やPET薬剤の容器の受入試験結果や出庫時の品質の確認、衛生管理記録等は

品質部門（品質保証機能）による確認が必要である。各記録書に品質部門の確認印欄（サイン欄）を設けることにより、品質部門（品質保証機能）の確認を記録する。

＜考え方＞6.1.12 その他必要な業務

製造作業に従事する職員以外の者の製造区域への立ち入りを制限する等のような業務である。設備機器等のメンテナンスや、原材料・資材の搬入等、製造作業に従事する職員でないものの作業区域への立入りについては、あらかじめ必要な教育訓練を実施した後に入室許可申請等により入退室を認める等、職員以外の者の立入を管理する。

＜考え方＞6.2 交差汚染

同日に同一作業エリア内で、あるいは同一のホットセル内で異なる種類のPET薬剤を製造する施設の場合、原料やPET薬剤の交差汚染を生じないような手順等の措置を行う。また、同一の製造装置で異なるPET薬剤を製造する場合は、装置の外観、ライン、反応容器、装置を設置しているホットセル等に関して、洗浄バリデーション等によってあらかじめ清浄が担保された方法を用いて十分な洗浄を行い、交叉汚染を防止する。

7. PET薬剤の品質管理

7.1 PET薬剤製造施設は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げるPET薬剤の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

7.1.1 原料及びPET薬剤についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取し、その記録を作成し、これを保管すること。

7.1.2 採取した検体について、ロットごとまたは管理単位ごとに試験検査を行い、その記録を作成し、これを保管すること。

7.1.3 試験検査結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。

7.1.4　6.1.11の規定により製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認すること。

7.1.5 PET薬剤の製造工程の全部または一部を他の者（以下「PET薬剤受託製造者」という。）に委託する場合は、当該PET薬剤受託製造者のPET薬剤製造施設の製造管理及び品質管理が適切に行われていることを確認すること。

7.1.6 品質部門のあらかじめ指定された者は、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価してPET薬剤の製造施設からの出荷の可否を決定すること。

7.1.7 PET薬剤について、ロットごとに、その使用が計画されている投与が終了するまでの期間において、その品質を保証すること。なお、安定性が極めて悪いPET薬剤については、投与されるまでの時間を考慮し、再現性等、十分な検討を行い、信頼性の確保に努めること。

7.1.8 PET薬剤について、ロットごとに、変更の際の比較評価試験に使用する量を勘案した上で、所定の試験に必要な量の二倍以上の量を目安とし参考品として、少なくとも1か月間保存すること。

7.1.9 試験検査に関する設備及び機器のバリデーションまたはクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

7.1.10 試験検査に関する設備及び機器を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これ

を保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

7.1.11 試験検査を他の試験検査設備または試験検査機関（以下「外部試験検査機関等」という。）を利用して実施する場合には、次の記録を作成し、これを保管すること。

7.1.11.1 当該外部試験検査機関等の名称

7.1.11.2 当該外部試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

7.1.11.3 当該外部試験検査機関等を利用する期間

7.1.12 その他必要な業務

＜考え方＞7.1.1、 7.1.2 検体採取と試験検査

PET薬剤製造施設は、原材料、PET薬剤容器、及びPET薬剤の各試験検査をどのように実施するかを記載した試験検査手順書（標準操作手順書）を備えていなければならない。試験検査項目には、例えば同一性、容量、純度等を含めた適切な規格を用意し、十分な感度、特異性、及び精度を持つ適切な試験方法を確立する必要がある。施設内で調製した全ての試薬あるいは溶液は、十分に管理され（必要であれば温度管理等）、名称、組成、及び使用期限日に関する適切なラベルを貼付されていなければならない。

試験検体及び試験の記録に関して、以下の事項を記録し保管しなければならない（試験検査記録書）。

(1) 検体名とロット番号、もしくは製造番号
(2) 検体採取年月日、採取した者の氏名
(3) 試験検査項目、試験検査実施年月日（作業時刻も含む）、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果（あれば生データ管理番号もしくは試験検査結果報告書番号の記載）
(4) 試験検査の結果の判定の内容、判定をした年月日及び判定を行った者の氏名

また、以下の書類を作成、保管しておくこと。

(1) 試験検査手順書（試験検査指図書）（通常、「PET 薬剤に関する文書」中に収載する）
(2) 各試験項目の生データ（各試験に供した検体の名称及び量、試験検査実施日時、必要な計算プロセス、全データの完全な記録（グラフ、チャート、及びスペクトル）、それぞれ管理番号を付けトレースできること）、もしくはこれらの情報が記載された試験検査結果報告書
(3) 試験検査に用いられる標準品の使用期限の確認の記録
(4) 試験検査に用いられる試薬、試液等の使用期限の確認の記録

各試験項目の試験の生データの一部（クロマトグラム、スペクトル、及びプリントアウトしたものや計算内容等）や試験検査結果報告書は、試験検査記録書とともに出荷判定資料とする。

＜考え方＞7.1.6出荷判定基準の適合と出荷

出荷可否決定者は、品質試験検査結果の判定、製造記録、施設と職員の衛生管理記録や環境モニタリング記録等の製造管理記録を監査し、出荷の可否を決定する。PET薬剤が判定基準を満たしているならば、出荷可否決定者は出荷の承認を行う。出荷可否決定者による不適合の決定は、他の部門によって追加監査あるいは取り消しをされてはならない。

＜考え方＞7.1.5 委託製造

本基準に沿った製造管理、品質管理が行われていることを品質部門（品質保証機能）が十分に監査し、適切と判断した場合のみ当該受託製造業者に業務を委託できるものとする。監査結果を記録すること。

＜考え方＞7.1.7 安定性試験

PET薬剤は多くの場合、使用しているポジトロン放出核種の半減期が極めて短く、安定性の懸念がある。それゆえ、適切な品質試験評価項目により、保存条件下におけるPET薬剤の保存安定性を検討しなければならない。安定性試験は、その規格の範囲で最も放射能が高くかつ容量の多い条件で行うべきであり、少なくとも3ロットのPET薬剤についての検討をもとに安定な期間を求めなければならない。安定性試験の評価項目として、確認試験及び放射化学的純度（放射化学的不純物）、外観、pH、化学的純度等、PET薬剤

とPET薬剤の分解物並びに不純物とを区別できる適切な試験項目を選択する必要がある。その結果に従って、使用期限の日時並びに適切な保存条件を確定する。なお保存により変動する試験項目は可能な限り、製剤の品質規格項目に取り入れるべきである。

安定性試験は、安定性試験計画書を作成し、計画した期間、計画した保存条件にてPET薬剤3ロット以上を保存し、設定した各試験検査項目に関して測定を行い、計画した保存条件下でのPET薬剤の安定な期間を検討する。

＜考え方＞7.1.8 参考品の保存

参考品は通例、製造法や試験検査法の変更を行う場合や、品質情報や回収を行わなければならない時に、品質を確認する時等に供される保存検体である。しかし、PET薬剤の場合には、有効成分が不安定であるため使用期限が短いことや頻回に同等の性質を有するロットが製造されること等の理由より、参考品は主に再試験用に保存されることがほとんどであろう。そのため参考品は、PET薬剤の無菌試験の結果を得るのに必要な時間の2倍である、最低1か月間は保存すること。参考品の保存量に関しては、2回分の試験に必要な量が原則であるが、どうしても2回分の量が確保できない場合は、保存量を施設内で判断し設定してもよい。

＜考え方＞7.1.9 設備及び機器のバリデーション及びクオリフィケーション

設備機器等の設置時には、目的に対する適格性を確認し、その記録を保管する。

(1) 設計時適格性評価（Design Qualification：DQ）：設備、装置またはシステムが目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること。PET薬剤の試験検査設備機器の場合、例えばHPLCシステムでは、検出器の選択と必要となる性能、ポンプの台数とその性能等、PET薬剤の規格を検査するに十分な性能を有するよう、必要な仕様について十分に吟味し、導入する装置の適格性を文書化すること。

(2) 設備据付時適格性評価（Installation Qualification：IQ）:据付けまたは改良した装置またはシステムが承認を受けた設計及び製造業者の要求と整合することを確認し文書化すること。据付け後の外観、ライン、ダクト等の接続、各計器やポンプ等の規格、取扱説明書等を確認し、記録すること。評価すべき項目は、製造業者の出荷試験等が参考となる。またIQ及びOQを設備機器業者に委託することも可能であるが、その場合、評価項目に関してあらかじめ十分に相談し、必要な項目の抜け落ちが無いよう実施すること。

(3) 運転時適格性評価（Operational Qualification：OQ）:据付けまたは改良した装置またはシステムが予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し文書化すること。HPLCに関しては、カラムヒーターの温度の正確さや安定性、検出器、とくにRI検出器に関してはノイズ等の確認、ポンプの流速の正確さや再現性、リップル等があげられる。また、既知の化合物を用いて（例えばカフェイン）、分析結果により真度と精度、再現性等を確認することでOQとしてもよい。

＜考え方＞7.1.10 試験検査設備及び機器の管理

PET薬剤製造施設は、試験検査設備及び機器の使用及び維持管理を行うに当たり、施設、設備、装置、機器の使用記録、校正及び保守・点検を記録し保管する。点検には、日常点検及び定期点検があり、定期点検ではより詳細な点検を行う。

また、PET薬剤製造施設は、検体を分析するごとに、機器の作動状態が良好であることを確認せねばならない。HPLCとGCの分解能及び再現性が適切であることを確認するために、使用ごとに標準品を用いたシステム適合性試験を確認することを推奨する。なお、汎用される品質試験検査機器の注意点について、「別紙3」に記載する。

＜考え方＞7.1.11 外部試験検査機関等での試験検査の実施

外部試験検査機関等で試験検査を実施する場合、試験検査依頼書等に、委託する試験検査内容の詳細、検体の情報等試験検査の実施に必要な情報を委託先に提示する。また検体の授受に関する記録（検体到着状態の記載を含む）を保管する。外部試験検査機関等で試験検査を実施する場合でも、原則として下記の項目を含む試験検査記録書を作成する。

(1) 外部試験検査機関の名称、試験検査の範囲及び試験期間
(2) 検体名とロット番号、もしくは製造番号または管理番号
(3) 試験検査項目

(4) 試験検査依頼年月日
(5) 試験検査実施予定年月日
(6) 検体送付日時
(7) 試験検査項目
(8) 実際に行った試験検査実施年月日、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果
(9) 試験結果の判定と判定者名、判定年月日
(10) 試験結果の受理年月日

外部試験検査機関等で作成する試験検査結果報告書には、原則として以下の項目等を記載するよう依頼する。

(1) 試験結果の報告年月日
(2) 試験検査の依頼日、依頼者の施設名及び氏名
(3) 検体受領の記録
(4) 遵守した基準
(5) 試験検査項目（必要な手順書の名称等含む）
(6) 試験検査実施年月日、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果
(7) 実施した試験検査内容と重要な結果（手順書名称、供した検体の量、試験検査に用いられる試薬及び試液等、必要な計算プロセス、全データの完全な記録（グラフ、チャート、及びスペクトル）、標準品等）

8. 外部試験検査機関等の利用

8.1 PET薬剤製造施設は、外部試験検査機関等を利用する場合には、品質部門のあらかじめ指定した者（品質保証機能）が、外部試験検査機関等で試験検査が適切に実施されることを確認できるよう、当該外部試験検査機関等との間で、原則として次に掲げる事項を取り決めておかなければならない。

8.1.1 外部試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

8.1.2 外部試験検査機関等を利用する試験検査に関する技術的条件

8.1.3 外部試験検査機関等で適正に試験検査が実施されていることのPET薬剤製造施設による適切な確認

8.1.4 検体の運搬及び受渡し時における信頼性確保の方法

8.1.5 その他、外部試験検査機関等での試験検査の信頼性を確保するために必要な事項

8.2 PET薬剤製造施設は、品質部門のあらかじめ指定した者（品質保証機能）に、11.1.3 に規定する確認を行わせ、その結果の記録を作成させ、これを保管させなければならない。

＜考え方＞8. 外部試験検査機関等との取り決め

外部試験検査機関等に試験検査を依頼する場合、以下の点にも注意して実施すること。

(1) 依頼する試験検査の内容
(2) 必要な測定技術を保有しているかどうかの確認（技術移管等を含む）
(3) 検体の送付及び受領の確認と輸送中の検体の保管状態の確認法等
(4) 外部試験検査機関等が、依頼された試験検査を依頼通り確実に実施することを保証するために、取り決めの文書をPET薬剤製造施設及び外部試験検査機関等の間で交わし、双方において保管する。取り決めには再委託の禁止や、試験検査方法の変更にはPET薬剤製造施設の承認が必要なこと、等も含まれること。
(5) PET薬剤製造施設の品質部門（品質保証機能）により、外部試験検査機関等で適正に試験検査が実施されていることを確認し、その記録を保管すること。

9. バリデーション及びベリフィケーション

9.1 PET薬剤製造施設は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

9.1.1 製造管理及び品質管理を適切に行うため、必要なバリデーションまたはベリフィケーションを適切に実施すること。

9.1.2 バリデーション及びベリフィケーションの結果を品質部門に対して文書により報告すること。

9.2 PET薬剤製造施設は、あらかじめ指定した者に、9.1.1のバリデーションまたはベリフィケーションの結果に基づき、製造管理または品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成させ、これを保管させなければならない

＜考え方＞9.1　製造プロセスのバリデーション及びベリフィケーションとその手順

規格に適合したPET薬剤を常に製造できることを保証するため、PET薬剤の製造工程を検証することが求められる。　新しい工程の検証あるいは既に検証した工程を著しく変更する場合には、通常予測的バリデーションを行わなければならない。製造プロセスの変動要因等をあらかじめ実験的に把握し、その変動要因の変動幅のワーストケースを仮定した場合においても、あらかじめ予測した結果をもたらすことを確認する。予測的バリデーションは、実施計画書に従って実施し、少なくとも連続3回合格することが必要である。

一方でPET薬剤は短時間で製造されかつ反応系が閉鎖系のため、新しい工程あるいは工程の著しい変更の検証を、それぞれの検証バッチ（製剤）の試験検査により行う場合が考えられる（ベリフィケーション）。このベリフィケーションの信頼性は他のバリデーションと同様、あらかじめ定められた実施計画書に従って実施された検証バッチの製剤の品質が規格等に適合していることを品質部門（品質保証機能）により承認されることで確保する。特に、PET薬剤の開発ステージが初期の段階（臨床研究、先進医療の初期、初期の臨床試験（治験）等）においては、PET薬剤の製造法の十分なプロセスバリデーションが行えない場合や、より高い品質が可能となる製造法への変更等が必要となる場合にベリフィケーションを適応することが考えられる。

PET薬剤製造施設は、予測的バリデーション及びベリフィケーションの選択にあたっては、検証法の種類を注意深く考慮し、適切に行わなければならない。

バリデーション及びベリフィケーションの手順書には、以下の項目を含む。

(1)　バリデーション及びベリフィケーションの責任者の業務の範囲権限に関する事項
(2)　各バリデーション及びベリフィケーションの実施時期に関する事項
(3)　実施計画書の作成、変更及び承認等に関する事項
(4)　実施結果の報告、評価及び承認(記録方法を含む)に関する事項
(5)　バリデーション及びベリフィケーションに関する書類の保管に関する事項
(6)　その他バリデーション及びベリフィケーションの実施に関する必要事項

また、(3)実施計画書には、原則として以下の項目を含む必要がある。

- 項目（該当PET薬剤名、対象製造工程、施設、設備機器）
- 当該項目のバリデーション及びベリフィケーションの目的(バリデーション全体の目的を含む)
- 当該製造手順等の期待される結果(個々の設備工程、機器、PET薬剤の具体的かつ検証可能な規格)
- 検証方法(製造、採取、試験、記録、解析の方法)及び検証結果の評価方法
- 検証の実施時期(タイムスケジュール)
- バリデーション及びベリフィケーション担当者氏名
- その他必要な事項

＜考え方＞9.1.1 試験検査法のバリデーション

分析方法は、サンプルの品質を反映した結果が正確かつ恒常的に得られるよう、バリデーションを行い、

記録する必要がある。日本薬局方及びICHの品質に関するガイドラインでは方法のバリデーションを行う際に必要な分析パラメータ（正確さ、精密さ、直線性、頑健性）を記載している（ICHQ2A）。もし局方に定められた分析法を使用する場合には、その方法が実際の使用条件下で正確に働くことを確認する。その手順及び実施計画書は9.1のバリデーション及びベリフィケーションを準用する。

PET薬剤製造施設が、ある分析試験法が標準的試験法と比べ同等以上であることを証明したときは、その試験法を採用することが可能である。しかし、その分析試験法の採用にあたっては、十分な検証が必要である。

(FDA Guidance: PET-Drugs-Current Good Manufacturing Practice (CGMP)和訳に一部加筆）

ただし、承認医療機器については、試験検査法はすでにバリデーションが実施され信頼性が確認された方法であるため、ほとんどの場合でPET施設でのバリデーションは必要ないケースが多い。

＜考え方＞コンピュータ管理の適格性

いくつかのPET薬剤の合成は、自動あるいはコンピュータ制御によって実施される。この場合、使用するコンピュータプログラムが意図する目的に対して適切であり、確かな結果を出すことができることを実証するため、そのプログラムを検証する。例えば、F-18-FDGの自動合成に使用されるプログラムでは、F-18-FDGの試験検査規格に少なくとも連続3回適合することにより検証することができる。コンピュータプログラムのその後の変更あるいはアップグレードした場合には、再検証を行う必要がある。PET薬剤製造施設は、ソフトウエア自身もしくはシステム業者による証明書により、作業条件下でのソフトウエアのベリフィケーションも可能である。

また、コンピュータ化されたシステムでは、データへの無許可アクセスあるいは変更が防止できるように、十分に管理されていなければならない。データ変更がなされた場合には、変更前のデータ、誰がいつ変更したかの記録を保存しなければならない。システムダウンに備え、バックアップシステムを用意すること等も必要である。

（FDA Guidance: PET-Drugs-Current Good Manufacturing Practice (CGMP)より和訳、原薬GMPガイドライン12.10を参照）

10. 変更の管理

10.1 PET薬剤の製造管理及び品質管理に係る変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

10.1.1 製造管理及び品質管理に関連する変更の提案を受け、起こり得る品質への影響を小スケールによる実験等、科学的・客観的な手法により評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

10.1.2 評価した変更を行うときは、必要な文書の改訂を行い、適切な職員の教育訓練、その他所要の措置を講じること。

10.1.3 変更に伴う一連の文書（資料・記録等）については、PET薬剤の一貫性・同等性等を裏付けるためのトレーサビリティを確保すること。

＜考え方＞10. 変更管理

変更後のPET薬剤の品質維持のため、変更管理体制（変更管理責任者の設置等）及び変更のプロセスを規定した変更手順書を整備して、変更を管理する。変更を管理すべき対象は通常、原料、規格、試験検査法、施設設備、工程、ラベル等、PET薬剤の製造管理の全てが対象となる。変更管理手順書には、以下の内容を規定する。

(1) 変更の軽重の規定
(2) 変更が品質に与える影響が大きいものに関しての変更計画書の作成手順と承認
(3) 変更に伴う文書改訂と変更に関する教育訓練

(4)　必要に応じて、PET薬剤使用施設等に対する変更事項の通知

変更の手続きとしては、文書により変更を起案し、内容の照査とPET薬剤の品質に与える影響を予測もしくは検討し、その記録を品質部門（品質保証機能）が照査確認することにより変更の承認が行われる。変更がPET薬剤の品質に影響を与える程度を変更の軽重の規定により判断し、品質に影響を与えると考えられる場合は、変更による品質の差異について検討する。必要に応じて変更後の製造法や試験検査法のバリデーションを行い、変更後の品質を確保する。変更によるPET薬剤の品質に影響がないと判断される場合は、変更内容の承認を受けたのち、変更を実施する。その際、必要な文書の改訂を行い、教育訓練による周知徹底等図る（ICH Q7参照）。

11. 逸脱の管理

11.1 PET薬剤製造施設は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

11.1.1 逸脱の内容を記録すること。

11.1.2 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。

11.1.2.1 逸脱によるPET薬剤の品質への影響を評価し、所要の措置を講じること。

11.1.2.2　11.1.2.1に規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること。

11.1.2.3　11.1.2.2の規定により報告された評価の結果及び措置について、品質部門の確認を受けること。

11.2 PET薬剤製造施設は、品質部門に、手順書等に基づき、11.1.2.3により確認した記録を作成させ、保管させること。

＜考え方＞11. 逸脱

逸脱とは製造方法、製造の環境やその規定、計画書等に規定された手順等と異なる作業が行われたことをいう。逸脱が生じた場合の対応について、その程度により分類し対処法や手続きをあらかじめ手順書に規定する。逸脱の管理は、逸脱管理責任者、もしくは品質部門（品質保証機能）が行うのが良い。手順書には原則として下記の内容を含むものとする。

(1) 逸脱が生じた場合、全ての逸脱に関して、担当者は直ちに部門責任者に連絡及び逸脱報告書を作成し提出する。
(2) 部門責任者は、逸脱がPET薬剤の品質に与える影響について、逸脱管理責任者及び品質部門（品質保証機能）とともに検討する。
(3) 部門責任者と逸脱管理責任者及び品質部門（品質保証機能）は、逸脱のレベル付けを行い、あらかじめ手順書に定めた逸脱レベルごとの対応を行う。例えば、
    - 重大逸脱…出荷停止等の判断を品質部門（品質保証機能）が行う。製造管理者等に連絡する。
    - 軽微逸脱…品質部門（品質保証機能）が、PET薬剤の品質が確保されたと判断する場合、出荷を行う。
(4) 重大な逸脱の場合、製造管理者は逸脱措置報告書を作成し、必要に応じてPET薬剤製造施設長等に報告する。
(5) 再発防止対策を取る。作業工程や手順に改善の変更が必要な場合、手順の変更を行い、品質部門（品質保証機能）が承認する。

12. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

12.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは、その品質情報に係る事項が当該PET薬剤製造施設に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

12.1.1 当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理または品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。

12.1.2 当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により速やかに報告すること。

12.1.3　12.1.2の報告により、品質部門の確認を受けること。

12.2 PET薬剤製造施設は、12.1.3の確認により品質不良またはそのおそれが判明した場合には、品質部門のあらかじめ指定した者に、速やかに、危害発生防止等のための回収等の所要の措置を決定させ、関係する部門に指示させること。

＜考え方＞12. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

PET薬剤の品質、ラベル、可能性のある副作用に関する全ての品質等に関する情報を受け付け、処理するための手順を作成しなければならない。その手順には、原則として以下の内容を含む。

(1)　品質情報の記録とその詳細調査の手順
(2)　品質情報の内容、その措置及び再発防止策の記録の方法

また個々の品質情報は全て記録保管しておかなければならない。下記に記載すべき品質情報の内容及び原因究明の結果を記す。

ア．品質情報の内容
(1) 品質情報対象PET薬剤の名称、包装形態及びロット番号または製造番号
(2) 品質情報の発生年月日、発生場所及び申出者の住所及び氏名
(3) 品質情報の内容及び申出経緯

イ．原因究明の結果
(1)　品質情報に係るPET薬剤の調査結果（使用状況等）
(2)　参考品の調査結果
(3)　試験検査記録の調査結果
(4)　製造記録、保管記録及び衛生管理記録の調査結果

ウ．原因究明の結果に基づく判定

エ．改善措置の状況

出荷後のPET薬剤に関して品質情報を得た場合、必要に応じて直ちにPET薬剤の回収を決定し、迅速に回収できる体制を整えておく必要がある。回収した薬剤を廃棄する方法等、回収処理手順書に規定する（施行規則16(5)より抜粋）。

13. 回収処理

13.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤の品質等に関する理由により回収を行うときは、その回収に至った理由が当該PET薬剤製造施設に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

13.1.1 回収に至った原因を究明し、製造管理または品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。

13.1.2 回収したPET薬剤を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。

13.1.3 回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保管するとと

もに、品質部門(品質保証機能)に対して文書により報告すること。

＜考え方＞13. 回収処理

PET薬剤製造施設は、PET薬剤の回収に関する手順をあらかじめ規定する。手順には原則として以下の項目を含むよう規定しておく。

(1) 回収作業の責任と役割（PET薬剤製造施設長及び品質部門（品質保証機能）の役割）
(2) 回収作業の手順（時系列的に規定しておく）
(3) PET薬剤使用機関（院内の当該部門）への回収連絡先、連絡の方法とその書式
(4) PET薬剤製造施設の属する病院等の責任部門等へ回収を行う旨の連絡
(5) 必要に応じて、監督官庁への報告
(6) 回収品の保管と処理方法
(7) 原因の究明の手順
- 回収品の品質の確認
- 製造記録、試験検査記録、保管記録等の確認
- その他の方法

(8) 回収処理記録の作成とPET薬剤製造施設（責任部門等）への報告
回収処理記録に必要な事項
- 回収対象PET薬剤の製造施設名
- 回収品の名称、包装形態、数量及びロット番号または製造番号
- 回収日
- 回収品保管場所もしくは廃棄方法
- 原因究明の結果
- 改善が必要な場合には改善措置内容と結果

14. 自己点検

14.1 PET薬剤製造施設は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

14.1.1 当該PET薬剤製造施設におけるPET薬剤の製造管理及び品質管理について適切な自己点検を行うこと。

14.1.2 自己点検の結果を品質部門(品質保証機能)に対して文書により報告すること。

14.1.3 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。

14.2 PET薬剤製造施設は、17.1.1の自己点検の結果に基づき、製造管理または品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

＜考え方＞14. 自己点検

自己点検は製造管理の実施状況を一定期間ごとに見直すために実施するものである。自己点検の手順に関する文書には原則として以下の項目を含む。

(1) 組織及び責任者
(2) 実施計画の策定
(3) 実施内容
(4) 評価方法
(5) 点検結果に基づく所要の措置
(6) 点検結果の報告

(7)　記録の作成及び保存

自己点検に関する責任者を決めて、自己点検実施計画書を作成し、PET薬剤製造施設長等に承認を受ける。自己点検の内容は、自己点検実施記録書に記載する。自己点検内容は全ての製造管理関連文書、全ての業務を対象とする（施行規則18(4)参照）。

15. 教育訓練

15.1 PET薬剤製造施設は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

15.1.1 PET薬剤の製造管理及び品質管理に係る業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。

15.1.2 教育訓練の実施状況を品質部門に対して文書により報告すること。

15.1.3 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

＜考え方＞15. 教育訓練

PET薬剤の製造及び品質管理業務を実行するそれぞれの職員は、適切なレベルの教育訓練課程を修了し、かつその業務に関連した経験を積むとともに、割り当てられた任務に関する具体的な教育訓練を受けている必要がある。教育訓練手順書には原則として以下に掲げる項目を含む。

(1)　組織及び責任者
(2)　実施計画
(3)　教育訓練の内容
(4)　実施結果の報告について
(5)　教育訓練実施記録の作成と保存に関する事項

製造管理、品質管理に必要な教育内容は以下のものを含む。

(1)　製造管理概論（GMP概論）
(2)　衛生管理概論
(3)　当該PET薬剤製造施設の製造管理の概要
(4)　実際に実施する作業に関連する事項

特に、新しい手順及び操作、あるいはそれらに不備が発生した部分について、職員に対する適切な教育手順または教育計画の策定を実施しなければならない。

教育訓練責任者は、教育訓練計画書・実施記録書を作成し、PET薬剤製造施設長等に承認を受ける。教育訓練実施記録書には、実施年月日、教育訓練の内容、教育訓練を受けた者の氏名と教育訓練を行った者の氏名を含む。また、各職員の最新の教育履歴(教育訓練修了書の写し等)を保管する。

16. 文書及び記録の管理

16.1 PET薬剤製造施設は、この基準に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。

16.1.1 文書を作成し、または改訂する場合においては、手順書等に基づき、品質部門の承認を受けるとともに、配布、保管等を行うこと。

16.1.2 手順書等を作成し、または改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。

16.1.3 この基準に規定する文書及び記録を、5年間保管すること。

＜考え方＞16. 記録

文書管理責任者等を設置し、以下の内容を含む文書及び記録の管理の手順書を作成する。

(1) 責任者等
(2) 文書の分類（定義）
(3) 文書の作成及び改訂等の管理の手順
(4) 文書の配布と旧文書の回収
(5) 廃止及び廃棄
(6) 文書のフォーマットと管理番号の規定
(7) 文書の保存

特に以下の点に注意する。

(1) 作成された手順書等の原本はPET薬剤製造施設の適切に利用できる場所に保管し、その写しを関係部署に配布する。配布する際は、配布記録書を作成し記録する。
(2) 手順書等の作成または改訂を行う場合は、手順書等に付帯している改訂の記録欄に、日付、承認者、改定内容等を記載し、履歴を残す。
(3) 全ての記録は、PET薬剤出荷の日から、少なくとも5年間保管されなければならない。

適切に利用できる場所とは、PET薬剤製造施設が監査を受ける際に監査員が要求する記録を直ちに取り出すことのできる場所である。記録は、明瞭で劣化あるいは損失を防ぐことのできる方法で保管しておかなければならない。

17. PET薬剤の製造施設の構造設備

17.1 PET薬剤製造施設は、GMP省令及び「薬局等構造設備規則」（昭和36年厚生省令第2号）を参考に、当該PET薬剤の物性・特性に基づき、科学的観点から、適切に対応すること。

17.2 PET薬剤製造施設は、PET薬剤の製造施設の構造設備について、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律（昭和32年法律第167号）等の法規制を遵守した上で、本基準の適切な運用を図ること。

＜考え方＞17. 構造設備

PET薬剤の多くは注射剤として製造される。そのため、必要に応じて清浄作業区域や無菌操作区域を設置する必要がある。無菌操作区域では、グレードA管理で使用する装置に負荷がかからないよう、クラス管理等適切な措置をせねばならない。また、清浄作業区域や無菌操作区域は容易に清掃ができるような構造にしておく必要がある。壁、床、及び天井は容易に消毒でき、繰り返しの消毒に耐えられる材質を選択しておかねばならない。加えて、無菌操作区域は、人の出入りや作業の動きが最少になるように、作業区域を区切り、配置する。清浄作業区域、無菌操作区域内への塵や微粒子の侵入を最小限にするため、段ボールや箱を保管したり開梱したりしてはならない。

「薬局等構造設備規則」に加え、「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律」を遵守できるよう、明確な区分や貯蔵設備、排気設備等を備えること。

(補足事項)PET 薬剤を本基準で製造する際の留意点

PET薬剤は製造後の安定な期間が非常に短い等特殊な性質を有するため、通常の医薬品とは異なるプロセスで製造、品質、出荷の管理を行うことが適切な場合がある。また、医薬品製造工場とは異なり、病院内での実現できる環境整備レベルに合わせた衛生管理体制も必要である。本項ではそのようなPET薬剤の特殊性も踏まえた製造管理上の注意点をまとめた。

(1) 衛生管理区域の取り扱いと作業基準

① グレード管理は下記の表のように定める。

名称		空気の清浄度レベル（グレード）	最大許容微粒子数（個/m^3）			
			非作業時		作業時	
			≧0.5μm	≧5.0μm	≧0.5μm	≧5.0μm
無菌操作区域	重要区域	A	3,520	20	3,520	20
	直接支援区域	B	3,520	29	352,000	2,900
その他の支援区域		C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
		D	3,520,000	29,000	-	-

（日本薬局方 16 局第 1 追補　参考情報　無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法　参照、本表は「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」より引用した。）

② PET 薬剤は最終的にフィルターろ過滅菌により滅菌される。このろ過滅菌後の PET 薬剤の溶液が接触する注射針、バイアル、ライン、三方活栓等を接続する組立作業は、クリーンベンチや安全キャビネット、クリーンホットセル等のグレード A 管理された無菌操作区域で行うこと。

③ ②で使用するグレード A 管理された無菌操作区域は、前面扉が開いた際の作業中においてもグレード A を確保すること。

④ グレード A 管理のクリーンベンチや安全キャビネット、クリーンホットセルが設置された場所はグレード B 管理が望ましいが、作業中のグレード A 管理を脅かさない場合、グレード C 管理でも構わない。

⑤ グレード A の無菌操作区域内、例えばクリーンベンチ、安全キャビネット及びクリーンホットセルの HEPA ユニットは一般的に、年に 1 度以上の頻度で適格性評価の実施が必要とされている。評価項目は、HEPA ユニットリークテスト（完全性試験）、吹出し風速の均一性、風速測定、差圧及び無菌操作区域内の浮遊微粒子数測定とする。

⑥ 衛生管理区域の天井等に設置された HEPA ユニットは一般的に、年に 1 度以上の頻度で適格性評価が必要とされている。評価項目は、HEPA ユニットリークテスト（完全性試験）、吹出し風速の均一性、風速測定及び差圧とする。

⑦ PET 薬剤の無菌性の保証のため、グレード A 管理のクリーンベンチや安全キャビネット、クリーンホットセルは毎回作業中の環境モニタリングを行い、グレード A が保たれていることを示すこと。環境モニタリング項目は(2)を参照。

⑧ 各区域間の差圧を確保すること。より高いクリーン度のエリアは相対的に陽圧とする。無菌操作区域とその外部は無菌操作区域を+15Pa 程度とするのが望ましい（扉閉）。ただしホットセルに関しては、放射性同位元素が内部にある状態では陰圧にとなる必要がある。ホットセルに関しては③についても注意すること。

(2) 衛生管理区域の環境モニタリングについて

① グレード A の日常環境モニタリングは、空中浮遊微粒子、落下菌及び表面付着微生物に関して、作業ごとに行う。空中浮遊微粒子は 0.5μm 以上の粒子を作業中、適当な間隔にて計測する。必要に応じて 5.0μm 以上の粒子も測定する。落下菌は日本薬局方に準拠した落下菌用寒天培地を使用し、作業の間、グレード A 環境中に暴露することで測定する。手袋は作業終了後に、落下菌用寒天培地もしくは付着菌用培地に両手指5本とも接触させる。培養は25-30℃で5日間行い、細菌数をカウントする。グレード A の適合基準は、原則「菌が検出されないこと」である（④表参照）。

② グレード C の日常環境モニタリングは空中微生物について、最低 2 週間に 1 度以上の頻度で、エアサンプラーを用いて 200L 吸引し測定する。エアサンプラーの代わりに落下菌（4 時間）で

確認しても良い。測定箇所は、その部屋の面積（m^2）の平方根以上とする。

③　環境モニタリングに使用する設備機器、例えばパーティクルカウンター、エアサンプラー、無菌試験用恒温槽（インキュベーター）と温度記録計等は、機器ごとに必要なタイミング（基本的には年に 1 度）で稼働性能適格性評価または定期点検や校正を行わなければならない。

④　衛生管理区域は、年に 1 度以上の頻度で定期的な環境モニタリングを実施する。その時の基準は下記表の検査基準に従う。

	空中微生物		表面付着微生物	
グレード	浮遊菌 （CFU/m^3）	落下菌[*1] （CFU/plate）	コンタクトプレート （CFU/24~30cm^2）	手袋 （CFU/5 指）
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

[*1] 4時間行う。（日本薬局方16局第1追補　参考情報　無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法　参照）

(3) 無菌性の確保のための作業基準

PET薬剤は無菌試験の結果判定の前に患者に投与されるため、製造準備を含む製造プロセスで無菌性を確保する方法を確立する必要がある。そのための留意点を示す。

(ア) 更衣

①　更衣手順を定め、衛生管理基準書に規定し、衛生管理区域に入室するものに適切な教育訓練を実施すること。

②　着衣を汚染させないような更衣手順で更衣すること。一般的には、マスク、ヘアキャップ（使用する場合）、滅菌グローブ、無塵衣、クリーンシューズの順で着衣する。

③　無塵衣の適切な交換頻度を設定し、その交換頻度を遵守すること。無塵衣をロッカーに保管する場合、クリーンロッカーを使用すること等により、微生物汚染を低減できる措置を講ずることが望ましい。

④　更衣中及び衛生管理区域入室中は、グローブ及び無塵衣に消毒用エタノールを高頻度に噴霧することで、微生物汚染を抑制すること。グローブが何かに触れるたびに噴霧する。

⑤　学会製造基準準拠の意図のない他の PET 薬剤を製造する際も、学会基準製造に影響を及ぼさない範囲で服装基準を設けるなどの衛生管理を実施すること。

(イ) 無菌操作時の注意事項

①　クリーンベンチや安全キャビネット等グレードAの無菌操作区域のHEPAユニットは、作業終了後も停止させず常時作動させ、常に菌の混入を防ぐこと。

②　無菌操作区域内において他の作業を始める前に、PET薬剤容器への製剤充填プロセスに使用する材料の調製や組み立てを行うこと。

③　無菌操作区域に入れる物品は最小限とし、気流を遮ってはならないこと。

④　無菌操作区域内で作業する場合、常にグローブに消毒用エタノールを噴霧し、微生物汚染を防止する。また、無菌操作区域では、使用する消毒用エタノールはろ過滅菌されているものを使用することが望ましい。

⑤　非滅菌資材の表面(例えば、試験管ラック、滅菌シリンジやフィルターの包装ラップ)は、無菌操作区域に入れる前に消毒用エタノールで表面を清拭すること。

(ウ) PET薬剤容器（バイアル）の滅菌に関して

PET薬剤容器はバリデーションが取れた方法で滅菌した容器を使用する。例えば、医療用具（機器）として承認された市販の滅菌容器は、滅菌線量決定試験により規定された線量のγ線照射により、密封の状態で滅菌されることにより滅菌保証されている。PET薬剤製造施設内でPET薬剤容器を滅菌する場合、滅菌法のバリデーションを行うこと。

(エ) 滅菌フィルターの完全性試験

日本薬局方では、ろ過滅菌される薬剤が無菌であることを保証するために、滅菌後に滅菌フィルターの完全性試験を求めている（日本薬局方参考情報　最終滅菌法及び滅菌指標体）。この日本薬局方に従い、製造ごとにPET薬剤のろ過滅菌に使用した滅菌フィルターについて、完全性試験法を実施すること。

(オ) 無菌操作のための資格認定

①　無菌操作の資格を有する者のみが無菌操作を実施できるよう、教育訓練及び資格認定を行うこと。

資格認定として、作業を模した培地充填試験（実際の薬剤の代わりに微生物培養培地を使用した培地充填作業）を実施し、3回連続で試験に合格した者に資格を与える等の基準を設定すること。また職員は毎年の資格更新を求める。

② 上記文中での無菌操作とは、PET薬剤の容器への製剤充填プロセスに使用する材料（シリンジ、注射針、フィルター、PET薬剤の容器等）の無菌的組立てやPET薬剤の滅菌ろ過、製剤の試験検査のための検体採取等の作業が含まれる。

(4) エンドトキシン試験法に関して

エンドトキシン試験法は日本薬局方収載の方法に従い実施すること。試験法は大きく分けてエンドポイント法とカイネティック法に、また検出法には3種類（ゲル化法、比濁法、比色法）ある。PET薬剤では速やかに試験結果を必要とする場合が多いことから、カイネティック比濁法もしくは比色法が勧められる。

まず試験法の設定のため、PET薬剤ごとに反応干渉因子試験と検量線の信頼性確認試験を行い、適合することを確認する（予備試験という）。原液で反応干渉が確認された場合、反応干渉性が見られない希釈倍率（最大有効希釈倍率内）を求め、その希釈濃度を実際のエンドトキシン試験（本試験）に使用する。

本試験では、試験検体を予備試験で求めた希釈倍率で希釈し使用する。また、本試験ごとに検量線及び反応干渉性確認検体を測定し、試験ごとの適合性確認を行うこと。

(5) 無菌試験法に関して

無菌試験法は日本核医学会院内製造PET薬剤基準の方法（日本薬局方「無菌試験法」）に従い実施すること。試験検体の測定の前に、測定したいPET薬剤の手法の適合性を確認すること。適合性には日本薬局方「無菌試験法」に収載されている6種類の試験用菌株を使用する。最小供試個数については、放射性医薬品については問われていないため、本基準でも同様とする。市販培地についてはバッチごとに培地性能試験を実施することが望ましいが、使用培地について経験的に信頼出来る場合等、施設ごとに培地性能試験の必要性を判断してもよい。

(6) pH測定法に関して

pH測定法は、原則として日本核医学会院内製造PET薬剤基準の方法（日本薬局方「pH測定法」）に従い実施すること。日本薬局方では原則ガラス電極を用いるよう、指導しているが、同等の性能を有する別法を使用しても構わない。pH試験紙等の性能が劣る方法は採用しないこととする。ただし、承認された医療機器を用いてPET薬剤を製造する場合は、その医療機器の使用法で規定されているpH測定法により測定する。

(7) N-13、O-15を使用したPET薬剤の出荷

N-13、O-15 をポジトロン核種とする PET 薬剤では、同じ日に多数のサブバッチが製造される。この場合、最初のサブバッチの最終薬剤について試験を行い、合格判定基準を満たしているときは、それ以後のサブバッチの出荷を許可することができる。ただし、サブバッチの同質性については十分に確認されていること。

(8) 仮出荷

PET薬剤は安定な期間が非常に短く、品質試験の全項目の適合を確認する前に出荷を開始せざるを得ない場合がある。その場合、PET薬剤製造施設からPET薬剤を使用施設まで輸送し、PET薬剤が品質試験に適合していることが確認できた時、PET薬剤製造施設は使用施設に最終出荷通知を出してそのPET薬剤を患者に投与することができるような方法を取ることもできる。このような出荷方法を「仮出荷」と呼び、あらかじめ全ての手順を確立し、使用施設においても周知徹底することにより、仮出荷を実施可能となる。例えば、もし規格に適合しない場合は、使用施設に対して速やかに出荷停止通知を行うことや、使用施設の不適合薬剤の処置の方法やそれらに関する記録法等をあらかじめ定めておくこと。

（別紙1）原材料及び資材の受入試験と製造業者の選択についての注意事項

・ 放射性同位元素及び主成分構造体の製造原料

PET薬剤製造施設は、PET薬剤の製造原料及びコールド成分について、ロットごとにその特性に基づいて成分を確認する試験（確認試験）を含む受入試験を実施すること。過去3ロット以上の実績により納入業者の試験結果が信頼できる場合は、納入業者の出荷試験結果（分析証明書）に基づいて同ロットを受け入れることができる。確認試験として、例えばO-18-水に対する確認試験は、核反応によってF-18を製造する試験でよい。またマンノーストリフレートでは、F-18-FDGの製造確認やIRもしくはNMRを使用する方法でもよい。

・ 製剤中に含まれる成分

PET薬剤中の非放射性成分は、一般的に希釈液、安定化剤、あるいは保存剤から成る。非放射性成分が静脈内投与を意図した日本薬局方収載品として市販されている製品を用いる場合（日局生理食塩液等）、それらに対して特別な確認試験を実施する必要はない。非放射性成分（例えば0.9%食塩水）を施設内で調製する場合、 非放射性成分を調製するために使用する原材料の確認試験を出庫前に実施すること。

・ 市販のPET薬剤の容器（バイアル）、シリンジ、輸送セット及び滅菌フィルター

PET薬剤製造施設は、これらの原材料及び資材に対して信頼でき、かつ供給元として承認した業者を使用すること。容器の各ロットについて、外観及び分析証明書の確認により受入試験を実施する。容器は適切な環境条件下（例えば、正しい温度、湿度及び無菌性）で適切に保管すること。

・ 試薬、溶媒、ガス、精製カラム、及び他の補助材料

受入試験の実施は推奨されるが、納入業者が提出する分析証明書中の分析結果と原材料及び資材の外観検査を持って受入試験としてもよい。

・ 原材料及び資材の製造（納入）業者の選択

PET薬剤製造では原料となる母体化合物や放射性同位元素原料、製剤化に必要な溶媒等の品質を確保するためにも、業者の選択は重要である。あらかじめ定めた規格に適合する原材料及び資材を、必要な期間供給可能かどうかの監査等を行い、品質部門（品質保証機能）が承認した製造業者から原材料及び資材を調達すべきである。また業者が原材料及び資材の製造において大きな変更を行う場合には、変更前にあらかじめ報告するという保証を業者から得ておくことが望ましい。

なお、一つの原材料及び資材に対して複数の業者を持つことが望ましい。もし、業者が条件を満たしていない原材料及び資材を納入するならば、業者を変更する。

（別紙2）主な製造機器の使用方法、点検及び校正法等の注意事項

・ 標識化合物自動合成装置

バッチごとのPET薬剤製造の前に職員は以下のことを保証するため、機器等のチェックを実施し、必ず記録を残すこと。PET薬剤製造の記録書に記録すると良い。

(1) 合成装置は、確立された方法に従って清掃／洗浄されていること。
(2) 全てのチューブ配管、反応容器、精製カラムあるいはカートリッジ、及びその他の資材は、要求どおりに交換され、連結されていること。
(3) モニタリング装置あるいは記録計（例えば、温度、圧力、流速）は、適切に機能していること。
(4) 工程がコンピュータで管理されている場合、システムが正確に機能し記録していること及び正確なプログラムやパラメーターが使用されていること。

・ 電子天秤または分析天秤

天秤の精度の評価法及び校正方法等を標準操作手順書に記載し校正等を行った場合、必ず記録する。校正はメーカー推奨の方法、もしくは使用日ごとに標準分銅を用いてチェックする。天秤は、定期的に校正を含めた点検もしくは適格性評価を実施する。

・ 高速液体クロマトグラフ装置（HPLC）

PET薬剤の精製にHPLCを使用するとき、職員はシステムが適切に稼働し、移動相中に目的としない物質（例えば、カラム充填剤）の漏洩がないことを確認しなければならない。

・ 温度記録計

乾熱滅菌器、冷蔵庫、冷凍庫、及び孵卵器（恒温槽）を使用するときは、使用日ごとにそれらの温度及び湿度（適切な場所で）を記録しなければならない。温度計は定期的に校正を取ったものを使用する。温度自動記録計（データロガー等）を使用することが望ましい。

（別紙3）主な試験検査機器の使用方法、点検及び校正法等の注意事項

・ ガスクロマトグラフ装置（GC）／ 高速液体クロマトグラフ装置（HPLC）
　定められた条件の下で、少なくとも1年に1度、メーカーの適格性評価プログラムに従い、稼働性能適格性評価を実施すること。

・ 放射能測定器
　放射能測定器は、結果を印刷できるものを用意し、以下の項目に対して試験を行う。
　(1) 据え付け時及び使用後は少なくとも年1回、PET用核種のエネルギーをカバーするエネルギー範囲内にあることを検証し、少なくとも1つの標準密封線源を使用して精度を検証すること。
　(2) 据え付け時及びその後は少なくとも3ヶ月ごとに、測定範囲内での直線性を確認すること。
　(3) 据え付け時の幾何学的依存性、体積や容器の形状についても調査しておくこと。
　(4) 日々のベースラインの正確さを検証しておくこと。

・ ラジオクロマトスキャナー
　ラジオクロマトスキャナー（あるいはラジオクロマトグラムを与える同等の機器）は、展開されたTLCプレート（例えば、ITLC、紙、もしくはプレート）の放射能分布を測定するために使用される。そのスキャナーは、対象とする識別及び定量目的に対し十分な感度と分解能を有しているものでなければならない。メーカーが推奨するチェック及びメンテナンスを実施する。

・ 波高弁別器付放射線測定装置（マルチチャンネルアナライザー（MCA）等）
　校正されたNaIシンチレーション検出器（望ましくは、高分解能Ge(Li)検出器）を装着した波高弁別器付放射線測定装置は、放射性核種純度の定量及び放射性核種の確認試験に有用である。一連のシステムは、測定目的に対して十分な感度と分解能を有しているものでなければならない。標準密封線源を使用した適切な校正及び予防的メンテナンスは、手順書に記載された間隔で、かつ、機器メーカーが推奨する間隔で実施する。年に1度、メーカーにて点検を受けること。

・ 校正に使用する標準品
　ほとんどの分析では標準品を使用する。PET 薬剤製造施設は、品質に関する手順書等に標準品を規定しておく。一次標準品が、公定書（局方等）に定められておりかつ供給業者推奨条件で保管されている場合には、通常さらなる試験をする必要はない。PET 薬剤製造施設が、自ら標準品を定める場合には、物質の同定及び純度を完全に確認できるデータを示し、それを文書化して定義しておく。標準品の同定及び純度を証明するためのデータ等は、供給者から入手したものを用いることも可能である。